

Marek Hartleb

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Postępowanie diagnostyczne w wątrobowych zmianach ogniskowych

Diagnostic approach to liver focal lesions

STRESZCZENIE

Rozpowszechnienie ultrasonografii sprzyja wykrywaniu nieoczekiwanych zmian ogniskowych w wątrobie. Ze względu na brak prostych i uniwersalnych algorytmów diagnostycznych rzadko występujące lub nietypowe guzy wątroby mogą być źródłem błędnych rozpoznań lub opóźnień diagnostycznych. W zdecydowanej większości przypadków rozpoznanie jest pochodną wyniku kontrastowego badania obrazowego wątroby uwzględniającego kontekst kliniczny. Ogniskowe zmiany o niewielkiej średnicy, stwierdzone przypadkowo, zwłaszcza u młodych kobiet są zazwyczaj zmianami łagodnymi, natomiast duży rozmiar guza, wywiad onkologiczny, płeć męska i wiek powyżej 50 lat mogą przemawiać za złośliwym charakterem choroby. Zmiana ogniskowa

w wątrobie marskiej jest najprawdopodobniej rakiem wątrobowokomórkowym, nawet w przypadku zmian mnogich. Cienkoigłową rdzeniową lub aspiracyjną biopsję wątroby pod kontrolą obrazu ultrasonograficznego wykonuje się w przypadku wątpliwości diagnostycznych. Brak rozstrzygnięcia diagnostycznego w badaniu histopatologicznym nakazuje resekcję guza, a w wyselekcjonowanych przypadkach ścisły nadzór ultrasonograficzny nad jego dynamiką wzrostową. W niniejszej pracy przedstawiono charakterystykę kliniczną najczęściej występujących litych i torbielowatych guzów wątroby.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 1, 1–15**Słowa kluczowe:** guz wątroby, ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, biopsja cienkoigłowa

ABSTRACT

Due to widespread use of ultrasonography incidental focal liver lesions are increasingly being found. Because there is no simple and universal diagnostic algorithm of focal liver lesions, rare or atypical tumors may be source of diagnostic errors or delayed diagnosis. In the majority of cases the diagnosis is based on contrast imaging methods taking into account the clinical background. Nodules of small size, found incidentally, especially in young women are usually benign, whereas large tumor, positive oncological history, male sex and age over 50 years may argue for malignant disease. Focal lesion in cirrhotic liver is

most likely hepatocellular carcinoma, even in case of multiple lesions.

Ultrasound-guided fine needle core or aspiration biopsy is required in diagnostically doubtful cases. If histopathology is inconclusive the further option is either surgical resection of the tumor or, in selected cases, ultrasonographic follow-up of its growth dynamics. This review discusses the clinical characteristics of the most common solid and cystic liver tumors.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 1, 1–15**Key words:** liver mass, tumor, lesion, ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance, fine needle biopsy**Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. n. med.
Marek Hartleb
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii
Samodzielny Publiczny Centralny
Szpital Kliniczny im. Prof. Kornela
Gibińskiego
ul. Medyków 14,
40–752 Katowice
tel.: 32 789 44 01
faks: 32 789 44 02
e-mail: mhartleb@sum.edu.pl

WSTĘP

Ze względu na dużą liczbę odmiennych histopatologicznie guzów wątroby, brak swoistych markerów serologicznych oraz nieswoisty obraz kliniczny nie ma uniwersalnego

algorytmu diagnostycznego w chorobach ogniskowych wątroby. Konsekwencją tego faktu jest wykonywanie u pojedynczego chorego wielu badań obrazowych, powiększających koszty diagnostyki i narażających go na stresogenną zmienność rozpoznań.

Tabela 1. Występowanie zmian ogniskowych w zależności od obecności zaawansowanej choroby wątroby

	Marska wątroba/ /zaawansowane włóknienie	Częstość	Brak marskości/ /zaawansowanego włóknienia	Częstość
Guz złośliwy	HCC	B.często	Przerzuty raka	Bardzo często
	Cholangiocarcinoma	Dość często	Wysoko zróżnicowany HCC	Bardzo rzadko
	Regeneracyjny guzek dysplasty- styczny (dysplazja wysokiego stopnia)	Dość często	Rak fibrolamelarny	Bardzo rzadko
	Pierwotny chłoniak	Rzadko	Cholangiocarcinoma	Dość często
	Przerzuty raka	Wyjątkowo rzadko	Śródbłoniak nabłonkowato- komórkowy	Bardzo rzadko
			Pierwotny chłoniak	Bardzo rzadko
			Czerniak	Rzadko
			Guz neuroendokrynny	Rzadko
			Mięsak	Rzadko
Guz łagodny	Regeneracyjny guzek dysplasty- styczny (dysplazja niskiego stopnia)	Często	Naczyniak	Bardzo często 3–6%
	Naczyniak	Dość rzadko	FNH	Często
	Gruczolak wątrobowo- komórkowy	Bardzo rzadko	Gruczolak wątrobowo- komórkowy	Dość rzadko
			NRH	Rzadko
			Ogniskowe stłuszczenie	Często
			Gruczolak przewodów żółciowych	Rzadko

HCC — rak wątrobowokomórkowy, FNH — ogniskowy rozrost guzkowy, NRH — regeneracyjny rozrost guzkowy

Stwierdzenie zmiany ogniskowej w badaniu ultrasonograficznym obliguje do określenia charakteru guza. Kontrastowe badania obrazowe takie jak tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) lub ultrasonografia kontrastowa (CEUS, *contrast-enhanced ultrasonography*) w większości przypadków pozwalają na postawienie ostatecznego rozpoznania i tylko w sytuacjach diagnostycznie wątpliwych konieczne bywa wykonanie biopsji dostarczającej materiał cytologiczny lub histopatologiczny z guza. W diagnostyce różnicowej istotną rolę odgrywa kontekst kliniczny, który skrótowo można ująć następującymi paradygmatami:

- 1) jeśli guz został wykryty u pacjenta z rakiem pozawątrobowym lub pozytywnym wywiadem onkologicznym, to najbardziej prawdopodobne są przerzuty raka do wątroby;
- 2) jeśli guz został wykryty u pacjenta z przewlekłym uszkodzeniem wątroby (marskość, zaawansowane włóknienie), to ogniskiem wątrobowym jest najprawdopodobniej pierwotny rak wątroby (HCC, *hepatocellular carcinoma*);

- 3) jeśli zmianę ogniskową wykryto w sposób przypadkowy, to guz ma najprawdopodobniej charakter łagodny (naczyniak, ogniskowy rozrost guzkowy [FNH, *focal nodular hyperplasia*]). Prawdopodobieństwo tych zmian jest szczególnie duże u młodych kobiet.

Należy jednak pamiętać, że przypadkowo stwierdzona zmiana może także być skąpoobjawowym nowotworem złośliwym, na przykład obwodowym rakiem dróg żółciowych (CCA, *cholangiocellular adenocarcinoma*), rakiem fibrolamelarnym, śródbłoniakiem nabłonkowatokomórkowym, gruczolakorakiem torbielowatym czy przerzutem raka neuroendokrynnego. Listę potencjalnych zmian ogniskowych w wątrobie z komentarzem dotyczącym częstości występowania, unaczynienia guza i obecności przewlekłej choroby wątroby przedstawiono w tabeli 1.

OGÓLNE ZASADY DIAGNOSTYKI

U większości chorych podstawą rozpoznania zmiany ogniskowej w wątrobie są badania obrazowe. Zmiany ogniskowe w tym narządzie występują u około 20% populacji i należą do nich przede wszystkim torbiele,

naczyniaki, FNH i ogniska stłuszczenia [1]. Guzy wątrobowe nie powodują objawów klinicznych lub są przyczyną dolegliwości bólowych, uczucia rozpierania w nadbrzuszu oraz stanów gorączkowych. Przypadkowo stwierdzone zmiany są najczęściej łagodne, a guzki o średnicy poniżej 1 cm mają prawie zawsze taki charakter. W algorytmie diagnostycznym najważniejsze jest określenie stanu miększu wątrobowego, na którego podłożu doszło do powstania zmiany ogniskowej. Jeśli wątroba jest marska, to zmianę ogniskową traktuje się jako HCC, przynajmniej do czasu uzyskania informacji wykluczających raka. Mnogie zmiany ogniskowe w marskiej wątrobie są najczęściej satelitami HCC lub wieloogniskowym HCC, ale mogą też być regeneracyjnymi guzkami dysplastycznymi, a bardzo rzadko wieloogniskowym chłoniakiem [2]. U chorych z marskością prawie nie obserwuje się raka przerzutowego w wątrobie, bowiem krążenie oboczne i zwłókniała wątroba uniemożliwiają zasiedlenie się komórek rakowych w tym narządzie. Z kolei zdrowa wątroba jest częstą lokalizacją raka przerzutowego nie tylko z trzustki i przewodu pokarmowego, ale również płuc, piersi i układu moczowo-płciowego. Mnogie zmiany w wątrobie mogą być również udziałem chorób niemających charakteru złośliwego takich jak torbiele, naczyniaki, gruczolaki lub zapalne choroby ziarniniakowe.

Zwapnienia w obrębie guza zwykle nie mają istotnego znaczenia diagnostycznego, ale mogą wskazywać na raka fibrolamelarnego lub przerzuty raka jelita grubego. Ponadto zwapnienia są obserwowane w wielu guzach pochodzenia mezenchymalnego [3].

BADANIA OBRAZOWE

Ultrasonografia może być jedynym koniecznym do wykonania badaniem obrazującym, jak ma to miejsce w przypadku torbiele prostej, małego naczyniaka wątroby lub ogniskowego stłuszczenia. W innych przypadkach konieczne są badania kontrastowe, do których należą TK, MR i CEUS. Idea rozpoczęcia i zakończenia diagnostyki zmian ogniskowych w pracowni ultrasonograficznej nie do końca się powiodła, bowiem CEUS posiada zarówno zalety, jak i wady. Do zalet należą korzystny profil bezpieczeństwa stosowanych środków kontrastowych, bliski kontakt głowicy ze zmianą ogniskową oraz brak promieniowania jonizującego, a do wad możliwość oceny tylko

pojedynczej zmiany ogniskowej po wstrzyknięciu jednej dawki środka kontrastowego, brak możliwości określenia zaawansowania choroby nowotworowej oraz trudny dostęp do dokumentacji z badania.

Aktualnie „złotym standardem” obrazowania zmian ogniskowych w wątrobie jest trzy- lub czterofazowa TK i MR. W czterofazowej TK skany są wykonywane przed podaniem kontrastu *i.v.* oraz po jego podaniu w fazie tętniczej, żyłnej i żyłnej opóźnionej. Ta ostatnia faza bywa konieczna dla rozpoznania małego HCC, torbiele lub naczyniaka. Należy pamiętać, że w przeciwieństwie do innych narządów litych jamy brzusznej wątroba tylko słabo wzmacnia się w fazie tętniczej (tętnica wątrobowa odpowiada za około 20% ukrwienia wątroby), natomiast silniejsze wzmocnienie wątroby pojawia się dopiero we wrotnej fazie żyłnej. Cechą złośliwych guzów jest wypłukiwanie się z nich kontrastu wskutek obecności patologicznego unaczynienia. W przypadku jednych guzów stają się one hipodensyjne już w początkowej fazie żyłnej, a w innych dopiero w fazie opóźnionej.

Badania kontrastowe są potrzebne nie tylko do potwierdzenia wstępnego rozpoznania, ale również do ustalenia ewentualnej strategii postępowania chirurgicznego. Niejasności diagnostyczne rzadko rozwiązuje sięganie po kolejne techniki badań obrazowych. Sytuacja taka zmusza raczej do podjęcia decyzji o wykonaniu biopsji celowanej z guza lub ścisłego nadzoru ultrasonograficznego nad wielkością stwierdzonej zmiany. W szczególnych sytuacjach podejmuje się decyzję o resekcji guza przed definitywnym rozpoznaniem jego charakteru.

Badaniami, które służą precyzyjnej ocenie liczby ognisk przerzutowych w wątrobie są pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (PET-TK), śródoperacyjna ultrasonografia oraz tętnicza portoangiografia. To ostatnie badanie, polegające na połączeniu dotętnicznej grafii z TK nie jest powszechnie dostępne. Wymienione metody wykrywają ogniska raka przerzutowego w wątrobie o średnicy mniejszej od 5 mm [1].

Alternatywą dla MR i TK w rozpoznawaniu naczyniaków wątroby o średnicy powyżej 2,5 cm jest tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission-computed tomography*) z użyciem znakowanych krwinek czerwonych. Nowe możliwości diagnostyczne otwierają stosowane w MR kontrasty hepatobiliarne (np. MD-DPDP, Gd-BOPTA, EOB DTPA), których użycie pozwala na oce-

nę ich wychwyty i wydalania przez komórki wątrobowe guza. W gruczolakach obserwuje się upośledzenie procesu wychwyty błonowego kontrastów, natomiast w FNH występuje zjawisko ich gromadzenia z powodu lokalnej cholestazy. W efekcie FNH w przeciwieństwie do gruczolaka wykazuje narastające wzmocnienie po zastosowaniu kontrastu hepatobiliarnego. Dla każdego z kontrastów określono optymalne przedziały czasowe skanowania wątroby [4]. Endosonografia może być stosowana w obrazowaniu i biopciowaniu zmian ogniskowych znajdujących się w lewym płacie wątroby. Przy podejrzeniu guza neuroendokrynnego wartościowym badaniem jest scyntygrafia z użyciem oktreotydu lub meta-jodo-benzyloguanidyny (MIBG).

Charakterystyczne cechy w badaniach obrazowych najczęściej występujących guzów wątroby przedstawiono w tabeli 2.

BIOPSJA CELOWANA

Cienkoigłową biopsję celowaną, pod kontrolą obrazu ultrasonograficznego lub tomograficznego, dzieli się na aspiracyjną (FNAB, *fine-needle aspiration biopsy*) oraz rdzeniową (FNCB, *fine-needle core biopsy*). W pierwszym przypadku uzyskuje się materiał cytologiczny, a w drugim histopatologiczny. Czułość diagnostyczna FNAB niewiele przekracza 50%, natomiast drugie wkłucie zwiększa ten odsetek do 65% [5]. Przyczyną niskiej rozpoznawalności są błędy dotyczące pobrania materiału spoza guza lub niereprezentatywnego dla choroby (krew, ogniska martwicy). Zastosowanie techniki bloczka parafinowego *cell-block* zwiększa wydolność diagnostyczną FNAB o 5–10%. FNAB i FNCB nie są technikami konkurencyjnymi, lecz komplementarnymi, to znaczy dokładność diagnostyczna każdej z osobna wynosi poniżej 80%, jeśli natomiast wykonane są łącznie u tego samego pacjenta, to zwiększa się ona do 88% [6]. W niektórych sytuacjach klinicznych FNCB ma przewagę nad FNAB. Dotyczy to wysoko zróżnicowanego HCC lub guza neuroendokrynnego. W pierwszym przypadku ocena cytologiczna nie pozwala na pewne odróżnienie komórek rakowych od prawidłowych hepatocytów, a w drugim przypadku postępowanie terapeutyczne zależne jest od określenia stopnia histologicznej dojrzałości (G1–G3), aktywności mitotycznej i potencjału proliferacyjnego mierzonego indeksem Ki-67. Najczęściej popełniane błędy diagnostyczne oraz charakterystykę immunohistochemiczną w poszczególnych typach guzów wątroby

przedstawiono w tabelach 3 i 4. Powikłaniami biopsji są krwawienia, które w przypadku FNCB zdarzają się z częstością około 0,5% [1].

ZMIANY OGNISKOWE NAŚLADUJĄCE GUZ WĄTROBY

U 10% chorych ze stłuszczeniem wątroby tłuszcz gromadzi się ogniskowo lub pozostawia wyspy nieobjęte stłuszczeniem (*focal sparing*). Te rzekome zmiany ogniskowe są najczęściej obserwowane w przednio-środkowych segmentach lewego płata wątroby. Nie powodują one odkształcenia struktur naczyniowych ani uwypuklenia konturu wątroby (brak tzw. efektu masy). W obrazowaniu zmian ogniskowych wynikających z niejednorodnej dystrybucji tłuszczu ultrasonografia, a zwłaszcza MR (tłuszcz zwiększa sygnał w sekwencji T1) mogą wykazywać przewagę nad TK. Występowanie stłuszczenia ogniskowego lub zmian typu *focal sparing* dotyczy osób obciążonych ryzykiem stłuszczenia wątroby tzn. nadużywających alkoholu, z otyłością, cukrzycą lub stosujących leki hepatotoksyczne.

Zmiany rzekomoguzowe mogą również wynikać z zaburzeń ukrwienia wątrobowego z powodu hipoperfuzji lub zawału. Zmiany echogeniczności lub densyjności wątroby są wtedy zgodne z podziałem segmentarnym wątroby. Guz naśladować może także przetoka tętniczo-żylna powstała w następstwie biopsji lub przezskórno-drenażu dróg żółciowych. Przyczyną powstawania struktur rzekomoguzowych są także zmiany regeneracyjne w niemarskiej wątrobie (regeneracyjny rozrost guzkowy; NRH) oraz procesy prowadzące do nierównomiernego włóknienia wątroby.

ZBIORNIKI PŁYNOWE ORAZ GUZY TORBIELOWATE WĄTROBY

Torbiele proste

Zmiany torbielowe w wątrobie są najczęściej tzw. prostymi torbielami (1–2,5% populacji), które nazywają się również torbielami żółciowymi, ponieważ są wyścielone sześciennym lub cylindrycznym nabłonkiem żółciowym i powstają one w wyniku zaburzeń rozwojowych przewodów żółciowych. Torbiele proste nie wykazują łączności ze światłem przewodów żółciowych. Nie powodują one zwykle objawów klinicznych.

W badaniu ultrasonograficznym torbiele proste są okrągłymi lub owalnymi przestrze-

Tabela 2. Charakterystyka najczęściej występujących guzów wątroby w badaniach obrazowych

	USG, CEUS, Doppler	Trójfazowa tomografia komputerowa (TK)	Rezonans magnetyczny	PET-TK (fluorodeoksyglukoza)	Angiografia-TK
Naczyniak	↑ echogeniczność Doppler: brak przepływu krwi, niski indeks oporu	Obwodowe „kałuże kontrastu” (faza tętnicza) Wzmocnienie dośrodkowe (od obwodu do środka guza). Calkowite wzmocnienie w późnej fazie żyłnej. Małe naczyniaki mogą w całości wzmacniać się w fazie tętniczej	Zwiększony sygnał w T2 , zmniejszony sygnał w T1 Obwodowe wzmocnienie Kontrastowanie podobnie jak w TK <i>Czułość i swoistość ≥ 95%</i>	Brak gromadzenia	Gromadzenie kontrastu w kształcie „kłaczków waty”, brak spięć tętniczo-żylnych
FNH	Guz homogeny Echogeniczność: izo-, lub ↓ Doppler: zwiększony przepływ krwi	Homogenne wzmocnienie w fazie tętniczej, izodensyjne w fazie żyłnej, blizna w środku guza <i>Czułość i swoistość > 95%</i>	Sygnał izo- w T1, Blizna hiperintensywna w T2 Kontrastowanie podobnie jak w TK <i>Czułość i swoistość > 95%</i>	Brak gromadzenia	Guz dobrze unaczyniony, w 70% kontrastowanie odśrodkowe
Gruzołak	↑ echogeniczność. Jeśli są wynaczynienia krwi, to guz heterogeny, z centralną martwicą	Wzmocnienie w fazie tętniczej (częściel homogenne niż heterogenne), kontrastowanie od obwodu do środka guza	↑ sygnał w T1 (skupiska tłuszczu w guzie) Widoczna torebka (cecha niestała)	Brak gromadzenia	Guz dobrze unaczyniony, duże obwodowe naczynie
Stłuszczenie ogniskowe	↑ echogeniczność Brak „efektu guza”	Ostre granice. Gęstość < 40 jH	↑ sygnał w T1	Brak gromadzenia	Obraz prawidłowy
HCC	↑ ↓ echogeniczność Doppler: guz dobrze unaczyniony	Wzmocnienie w fazie tętniczej, często heterogenne Wyplukiwanie kontrastu w późnej fazie żyłnej	<i>Nisko zróżnicowany:</i> ↓ sygnał w T1, ↑ sygnał w T2 <i>Wysoko zróżnicowany:</i> ↑ sygnał w T1, bez różnicy intensywności sygnału w T2 Kontrastowanie podobnie jak w TK	Zwiększone gromadzenie, ale wiele guzów nie wykazuje tej cechy Zwiększone gromadzenie w ogniskach przerzutowych poza wątrobą	Guz dobrze unaczyniony, shunt tętniczo-żylny, angiogeneza
Cholangiocarcinoma	Guz niejednorodny, bez poszerzenia przewodów żółciowych	↓ gęstość, kontrastowanie w późnej fazie żyłnej	↓ sygnał w T1, ↑ sygnał w T2 MRC przydatne wyłącznie w guzach wydających się z dużych przewodów żółciowych	Zwiększone gromadzenie	Guz dobrze unaczyniony
Rak przerzutowy	↑ ↓ echogeniczność	Wzmocnienie obwodowe (pierścieniowate) w fazie tętniczej Zjawisko wyplukiwania kontrastu we wczesnej fazie żyłnej	↓ sygnał w T1, ↑ sygnał w T2	Zwiększone gromadzenie <i>Czułość diagnostyczna 90–100%</i>	Ogniska dobrze unaczynione

Pogrubioną czcionką zaznaczono najważniejsze cechy guza.

CEUS — ultrasonografia wzmocniona kontrastem, HCC — rak wątrobowokomórkowy, FNH — ogniskowy rozrost guzkowy, PET-TK — pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa, MRC — cholangiografia rezonansu magnetycznego

Tabela 3. Najczęściej popełniane błędy diagnostyczne spowodowane niewłaściwą interpretacją badań obrazowych lub histopatologicznych

Guz	Błędne rozpoznanie	Różnicowanie
FNH (bez blizny centralnej)	Gruczolak	Badanie histopatologiczne, MR z użyciem kontrastu hepatobiliarnego, scyntygrafia wątroby koloidowa lub Tc-HIDA Dalsze różnicowanie z guzkami regeneracyjnymi w marskości wątroby, zespole Budda-Chiariego i zespole Rendu-Oslera-Webera
Gruczolak	HCC (G1)	Brak marskości wątroby Badanie histopatologiczne (brak wyraźnej atypii komórkowej, zagęszczenia jąder) Ujemne odczyny w kierunku wyraźnej obecności Heat Shock Protein 70, glikoplikan 3 i syntetazy glutaminianowej
Gruczolak (z centralną martwicą)	FNH	Wywiad: przewlekłe stosowanie leków antykoncepcyjnych lub inna grupa ryzyka Klinika: dolegliwości bólowe Histopatologia: Brak przewodników żółciowych i makrofagów
HCC (G3)	Ognisko przerzutowe gruczolakoraka	Marskość wątroby Tomografia komputerowa i badania endoskopowe (brak guza poza wątrobą) Histopatologia: CK 7/20 (–/–)
Dysplastyczny guzek regeneracyjny	Wczesny HCC	Rozstrzyga ocena USG dynamiki wzrostowej (co 3 miesiące) i/lub histopatologia Badania kontrastowe: brak zjawiska <i>wash-out</i> w fazie żylniej
Guz neuro-endokrynnny	HCC	Brak marskości wątroby ↑ stężenie sur. chromograniny A, pozytywna scyntygrafia MIBG/oktreotyd, stężenie sur. AFP prawidłowe. Cytologia: małe komórki, nie rzucające się w oczy jąderka
Rak fibrolamelarny	FNH	Badania obrazowe: niejednorodne wzmocnienie, zjawisko <i>wash-out</i> w fazie żylniej, powiększone węzły chłonne. Cytologia/histopatologia: duże, różowe komórki, sznury komórek oddzielone tkanką łączną, fibrynogen (+), białko wiążące miedź (+), alfa-1-antytrypsylna (+), CK 7(+)
Przerzut z gruczolakoraka żołądka lub płuc produkującego AFP	HCC	Brak marskości wątroby. Gastroskopia/TK płuc (ognisko pierwotne) Histopatologia: CK19 (+), CK20 (+), CK7 (–) HepPar1 (–)
Śródbłonak nabłonkowatokomórkowy	Mięsak naczyniowy	Brak atypii i licznych mitoz komórek śródbłonka naczyń zatokowych. Dobrze rozwinięta macierz łącznotkankowa. Brak wylewów krwawych do guza i odległych przerzutów
Gruczolak przewodów żółciowych (podtorebkowy)	Rak przerzutowy (ocena śródoperacyjna)	Rozstrzyga histopatologia
<i>Cholangiocarcinoma</i> (obwodowy)	Ognisko przerzutowe gruczolakoraka	Tomografia komputerowa i badania endoskopowe (brak guza poza wątrobą) Histopatologia: Mucyna (+), CK 7 (+)
Torbiel nowotworowa/pasożytnicza	Torbiel prosta	Badania obrazowe: pogrubiała ściana, torbiel wielokomorowa, tkanka łita wewnątrz torbieli, guzki/zwapnienia w ścianie torbieli.
Torbielowatość wątroby	Torbiele nowotworowe/pasożytnicze	W przypadku zakażenia bakteryjnego torbieli (wzrost stężenia CEA), krwawienia do torbieli, skupisk drobnych torbieli
Bąblowiec wielojamowy	Cholangiocarcinoma	Badania serologiczne i histopatologia
BT-IPMN	MCN	Badania obrazowe: komunikacja z drogami żółciowymi, brodawkowate struktury wnikaące do światła przewodów żółciowych, nieregularne poszerzenie przewodów żółciowych. Histopatologia: brak zrębu łącznotkankowego typu jajnikowego
<i>Angiomyolipoma</i>	Przerzut czerniaka	Charakterystyczny obraz TK angiomyolipoma Brak ogniska pierwotnego czerniaka (skóra, siatkówka) Histopatologia: wspólne markery HMB45 (+), MelanA (+)

FNH — ogniskowy rozrost guzkowy; HCC — rak wątrobowokomórkowy, G1 — rak wysoko zróżnicowany, G3 — rak nisko zróżnicowany, MCN — torbielowaty nowotwór śluzowy, BT-IPMN — śródprzewodowy brodawkowaty nowotwór śluzowy przewodów żółciowych, AFP — alfa-fetoproteina

Tabela 4. Wyniki badań immunohistochemicznych w zależności od typu nowotworu

Guz	Wyniki badań immunohistochemicznych
PRZERZUTY	
Rak neuroendokrynnny	Chromogranina A (+), synaptofizyna (+), neuronalna enolaza (+)
Rak trzustki	CK 7/20 (+/+)
Rak jelita grubego	CK 7/20 (-/+)
Rak piersi	CK 7/20 (+/-)
Rak płuc	CK 7/20 (+/-)
Rak nerki	RCC (+), HepPar1 (-)
CHOLANGIOCARCINOMA	Mucyna-1 (+) CK 7/19 (+/+), CK 20 (-/+)
HCC	HepPar1 (+), AFP (+), CK 8/18 (+/+), CK 7/20 (-/-) poliklonalny CEA (+), monoklonalny CEA (-),
Guzy naczyniowe	CD34 (+), CD31 (+), Czynniki VIII (+)
Mezenchymalny hamartoma	Desmina (+), Aktyna (+), Wimentyna (+) CK 7/20 (+/-)

HCC — rak wątrobowokomórkowy, CK — cytokeratyna

niami echoujemnymi z tylnym wzmocnieniem echa. Zmiany te są cienkościenne, mają regularne kontury i nie mają elementów tkanki litej ani przegród. W badaniach kontrastowych nie obserwuje się wzmocnienia obrzeża ani wnętrza torbieli. W większości przypadków ultrasonografia jest badaniem wystarczającym do definitywnego rozpoznania torbieli prostej.

TORBIELOWATOŚĆ WĄTROBY

Torbielowatość wątroby (powyżej 10 torbieli) występuje w autosomalnej dominującej wielotorbielowatości nerek (ADPKD, *autosomal dominant polycystic kidney disease*) lub w izolowanej autosomalnej dominującej wielotorbielowatości wątrobowej (ADPLD, *autosomal dominant polycystic liver disease*). W przebiegu ADPKD torbiele wątroby pojawiają się u 58% chorych w trzeciej oraz u 94% w czwartej dekadzie życia [7]. Torbiele wątroby występują częściej u kobiet, u których osiągały większe rozmiary. Dynamika wzrostowa torbieli zależy od estrogenów i rosną one tylko do czasu menopauzy. Liczne ciążę i stosowanie leków antykoncepcyjnych mają niekorzystny wpływ na wielkość torbieli. W okresie menopauzy stymulatorem wzrostu torbieli może być hormonalna terapia zastępcza.

Występowanie dużych i licznych torbieli jest przyczyną znacznego powiększenia wątroby, bólu i uczucia pełności w nadbrzuszu, nudności oraz wzrostu aktywności enzymów cholestatycznych. Powikłaniem choroby są infekcje bakteryjne torbieli, które mogą prowadzić do powstania ropni wątroby i posocznicy (wysoka śmiertelność!). Ryzyko infekcji bakteryjnej u pacjentów z prawidłowym stężeniem surowiczym kreatyniny wynosi poniżej 1%, natomiast w okresie niewydolności nerek wzrasta do około 3% [8]. Innymi powikłaniami torbielowatości wątroby są wodobrzusze, żółtaczkę mechaniczną lub krwawienia z żyłaków przełyku/żołądka spowodowane uciskiem na żyły wątrobowe, żyłę główną dolną lub przewód żółciowy wspólny. Z torbielowatością wątroby mogą współistnieć choroba tzw. kompleksów von Meyenburga, torbiele zewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych lub wrodzone włóknienie wątroby. W tych przypadkach objawy chorób współistniejących nakładają się na objawy torbielowatości.

U około 10% pacjentów z ADPKD występują torbiele trzustki, a u 6–16% tętniaki śródczaszkowe. Tętniak może być przyczyną krwotoku śródczaszkowego, dlatego u pacjentów z ADPKD, którzy mają obciążający wywiad rodzinny (tętniaki śródczaszkowe), wykazują

centralne objawy neurologiczne lub wykonują zawód wysokiego ryzyka (np. piloci samolotów) zaleca się wykonanie mózgowej angiografii MR.

CHOROBA CAROLIEGO

Istotą choroby Caroliego są torbielowate poszerzenia wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych (dziedziczenie autosomalne recesywne). Poszerzenia mogą przyjmować postać krągłych lub workowatych rozstrzeni przewodów żółciowych. Poszerzone przewody żółciowe często zawierają zagęszczoną żółć (błoto żółciowe), złogi lub treść ropną. Choroba Caroliego występuje w dwóch wariantach tzn. w postaci klasycznej izolowanej do wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych oraz współistniejącej z wrodzonym włóknieniem wątrobowym, odpowiedzialnym za rozwój nadciśnienia wrotnego (zespół Caroliego). Chorobie Caroliego mogą towarzyszyć zaburzenia rozwojowe pozawątrobowych dróg żółciowych (torbiele przewodu żółciowego wspólnego) oraz cewek nerkowych (torbiele nerkowe, nerka gąbczasta).

Choroba Caroliego najczęściej ujawnia się w wieku szkolnym, jednak może też przez wiele lat pozostawać bezobjawowa, do czasu wystąpienia jej powikłań pod postacią kolki żółciowej, ropnego zapalenia dróg żółciowych lub ropni wątroby. Powikłaniem jest również rak przewodów żółciowych, którego ryzyko rozwoju w chorobie Caroliego jest około 100 razy większe niż w zdrowej populacji [9]. W badaniach laboratoryjnych często obserwuje się podwyższone aktywności enzymów cholestatycznych. U chorych z wrodzonym włóknieniem wątroby na plan pierwszy wysuwają się krwawienia z żyłaków przełyku.

W badaniach obrazowych stwierdza się struktury torbielowate różnej wielkości leżące w pobliżu przewodów żółciowych, jednak wykazanie łączności z nimi może być trudne. W świetle torbieli często stwierdza się zagęszczoną żółć lub złogi. Do torbieli wnikają szypuły łącznotkankowe, które zawierają małe naczynia wrotne. Z tego powodu cechą choroby Caroliego w badaniach obrazowych jest plamiste kontrastowanie w obrębie torbieli (*'central dot signs'*). U niektórych pacjentów szerokie i „dziobowato” zakończone wewnątrzwątrobowe przewody żółciowe mylnie sugerują obecność przeszkody w odpływie żółci.

ROPNIE WĄTROBY

Bakterie patogenne mogą przedostawać się do wątroby za pośrednictwem żółci, krwi

żyły wrotnej lub tętnicy wątrobowej, na drodze rozprzestrzeniania się procesu ropnego z sąsiadujących narządów oraz ze środowiska zewnętrznego w wyniku penetrującego urazu mechanicznego. Ropnie mogą być zmianami pojedynczymi lub mnogimi. Bakteriami izolowanymi z krwi oraz ropnia są najczęściej jelitowe pałki Gram-ujemne, ponieważ najczęstszymi przyczynami ropni wątrobowych są procesy zapalne toczące się w drogach żółciowych, uchyłkach jelita grubego oraz wyrostku robaczkowym. W przypadku hematogenego rozsiewu najczęstszymi bakteriami są paciorkowce (*Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus milleri*) i gronkowce, pochodzące z ognisk infekcyjnych leżących poza przewodem pokarmowym. U około 15% pacjentów z ropniem wątrobowym nie udaje się ustalić źródła zakażenia. Część tych pacjentów ma upośledzoną odpowiedź immunologiczną z powodu zażywania leków immunosupresyjnych, cukrzycy lub zakażenia HIV, a u części występują nietypowe źródła infekcji (np. po opaskowaniu żyłaków odbytu) lub skąpoobjawowa infekcja w jamie brzusznej (np. ropień międzypętlowy w chorobie Crohna). Obecność w posiewie ropnia Gram-ujemnej flory bakteryjnej, złożonej zarówno z jelitowych bakterii tlenowych jak i beztlenowców, wskazuje na proces ropny w jamie brzusznej [10].

Klasycznymi objawami ropnia wątroby są dreszcze, gorączka, ból w nadbrzuszu, nudności, wymioty, jadłowstręt, nocne poty oraz spadek masy ciała. Nie wszystkie z tych objawów muszą być obecne, a choroba może rozpoczynać się skrycie stanami podgorączkowymi, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym oraz zażywających leki immunosupresyjne. W badaniu przedmiotowym stwierdza się powiększoną i tkliwą wątrobę. Ropnie wątrobowe znajdujące się w okolicy podprzeponowej są przyczyną obecności płynu wysiękowego w prawej jamie opłucnowej. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zwiększoną liczbę leukocytów, niedokrwistość, przyspieszone opadanie krwinek, wzrost stężenia białka C-reaktywnego, hypoalbuminemię, zwiększoną aktywność enzymów cholestatycznych oraz mierny wzrost stężenia bilirubiny. Aktywności aminotransferaz nie przekraczają 4-krotności górnej granicy wartości prawidłowych. Powikłaniem ropni wątroby jest perforacja z przedostaniem się treści ropnej do jamy otrzewnej, jamy opłucnej lub worka osierdziowego (ropniaki). Powikłaniem ropnia jest

także zakrzepica żyły wrotnej lub śledzionowej z rozwojem nadciśnienia wrotnego.

Zdjęcie radiologiczne płuc może ujawnić prawostronne uniesienie przepony, obecność płynu w jamie opłucnej i/lub niedodmę dolnych segmentów płuc. Na zdjęciu przeglądowym może być także widoczny poziom płynu w obrębie jamy ropnia. W obrazie TK ropień jest strukturą hipodensyjną o nieregularnych konturach, czasem wielokomorową. Po podaniu kontrastu ujawnia się obwodowa strefa wzmocnienia, którą stanowi bogato unaczyniona ziarnina. Na zewnątrz od strefy przekrwienia występuje strefa niedokrwienności, która jest wynikiem zaburzeń ukrwienia wątroby w otoczeniu ropnia. W ten sposób powstaje obraz „podwójnej tarczy” (*double target sign*) [11]. Pęcherzyki gazowe są oznaką obecności w ropniu bakterii beztlenowych. Ropień wymaga różnicowania z guzem nowotworowym ulegającym centralnej martwicy, torbielami nowotworowymi i pasożytniczymi oraz zapalnym guzem rzekomym.

NOWOTWÓR ŚLUZOWY TORBIELOWATY

Nowotwór śluzowy torbielowaty (MCN, *mucinous cystic neoplasm*) jest rzadko występującym guzem łagodnym wywodzącym się z nabłonka dróg żółciowych. Wykazuje on skłonność do ogniskowej przemiany rakowej. Około 1/4 resekowanych guzów wykazuje utkanie gruczolakoraka. Przestrzenie płynowe MCN torbielowatego nie łączą się z przewodami żółciowymi. Guz najczęściej pojawia się u kobiet w średnim wieku. Nowotwór śluzowy torbielowaty małej wielkości nie powoduje objawów klinicznych, natomiast po osiągnięciu większych rozmiarów jest przyczyną dolegliwości bólowych w prawym podżebrzu.

W obrazie histopatologicznym pod warstwą nabłonkową znajduje się zrąb łącznotkankowy typu jajnikowego lub mezenchymalnego. Treść płynowa ma najczęściej charakter śluzowy, rzadziej surowiczy. Stężenia antygenów CEA i CA19-9 w płynie są podwyższone, jednak w sposób wiarygodny nie różnicują nowotworu łagodnego od złośliwego.

Badania obrazowe przedstawiają obraz jedno- lub wielokomorowej zmiany torbielowatej. W badaniach kontrastowych widoczna jest pogrubiała ściana torbieli oraz przegrody łącznotkankowe, które ulegają kontrastowemu wzmocnieniu. Obecność w ścianie MCN guzkowatych nierówności i zwapnień zwiększa prawdopodobieństwo raka [1]. Należy z całym

naciskiem podkreślić, że metody obrazowania, ani biopsja nie są zdolne do odróżnienia gruczolaka od gruczolakoraka. Z tego powodu rozpoznanie w wątrobie zmiany o morfologii MCN jest wskazaniem do doszczętnej resekcji guza.

WEWNĄTRZPRZEWODOWY BRODAWKOWATY NOWOTWÓR ŚLUZOWY

Wewnątrczprzewodowy brodawkowaty nowotwór śluzowy przewodów żółciowych (BT-IMP, *biliary tract intrahepatic papillary mucinous neoplasm*) jest mikroskopowym lub makroskopowym rozrostem brodawkowatym nabłonka przewodów żółciowych, który może wystąpić w każdym odcinku dróg żółciowych. Najczęściej jednak rozwija się w lewym przewodzie żółciowym i okolicy przywnękowej. Nowotwór ten ma skłonność do wytwarzania dużej ilości śluzu, przez co odpowiada za poszerzenie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. Guz wykazuje powolny wzrost i późno powoduje przerzuty. W badaniach obrazowych prezentuje się jako guz wielotorbielowaty o strukturze groniastej. Badania kontrastujące drogi żółciowe ujawniają obecność wyrosła brodawkowatych [12].

TORBIEL BĄBLOWCOWA

Najczęstszym w Polsce gatunkiem tasiemca bąblowcowego jest *Echinococcus granulosus*. Człowiek zakaża się drogą pokarmową, spożywając larwy pasożyta. Torbiel bąblowcowa może wystąpić prawie w każdym narządzie, jednak najczęściej pojawia się w wątrobie i płucach. Dynamika choroby jest zróżnicowana, lecz w przypadkach typowych od czasu zakażenia do pierwszych objawów klinicznych mija kilka-kilkanaście lat. Wynika to z faktu, że *Echinococcus granulosus* nie wykazuje właściwości toksycznych ani szczególnej inwazyjności. Wzrost torbieli bąblowcowej odbywa się z szybkością 10–50 mm na rok. Niektóre torbiele nie wykazują aktywności wzrostowej, a ich ściany ulegają wczesnemu zwapnieniu. Objawy choroby są zwykle związane z dużymi rozmiarami torbieli lub ostrymi powikłaniami pod postacią zakażenia bakteryjnego lub pęknięcia torbieli z odczynem alergicznym.

Młode torbiele bąblowcowe są w badaniu ultrasonograficznym owalne, gładkościenne i echoujemne, a więc nie różnią się od torbieli prostej. W późniejszym okresie nabywają cech charakterystycznych takich jak: 1) dwuwarstwowa torebka z odcinkowymi jej ufałdowaniami lub odwarstwieniem błony wewnętrznej,

2) torbiele potomne („torbiele w torbieli”), 3) wewnętrzne zwapnienia i odbicia echa, które są pływającymi fragmentami błony bądź skoleksami tworzącymi tak zwany „piasek bąblowcowy”, przemieszczający się wraz ze zmianą ułożenia chorego.

Rzadsza, lecz bardziej niebezpieczna choroba jest wywoływana przez bąblowca wielojamowego (*Echinococcus multilocularis*). Sprawcami skażenia środowiska inwazyjnymi jajami pasożyta są zainfekowane lisy. W ciągu ostatnich 20 lat w Polsce zarejestrowano ponad 100 przypadków zakażenia tym tasiemcem [13]. W przebiegu choroby, pomimo powolnego rozwoju form larwalnych pasożyta w wątrobie, dochodzi do pojawiania się „przerzutowych” torbieli w płucach i mózgu. Zmiany w wątrobie mogą przypominać w badaniach obrazowych guz lity i bywają wtedy mylone z rakiem dróg żółciowych.

Pewne rozpoznanie bąblowicy stawiane jest na podstawie wyniku badania parazytologicznego i mikroskopowego płynu albo tkanek. Potwierdzeniem inwazji tasiemcem jest obecność haczyków, protoskoleksów lub fragmentów pęcherza pasożyta w płynie pochodzącym z torbieli [13].

Laboratoryjna diagnostyka echinokokozy opiera się na badaniach serologicznych, jednak stosowane rutynowo testy są mało swoiste. Mała immunogenność pasożyta sprawia, że antygeny *Echinococcus granulosus* (antygen 5, antygen B) udaje się stwierdzić we krwi tylko u około połowy zakażonych osób.

Bardziej swoistymi badaniami są tak zwane testy potwierdzenia, w których wykorzystuje się np. immunoelektroforezę w żelu agarowym albo Western blot ze swoistą frakcją antygenową 8 kDa. Wartość diagnostyczną ma także natychmiastowy test nadwrażliwości skórnej (z płynem bąblowcowym) według Casoniego. Najnowsze techniki wykorzystują metodę PCR i polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych. Pozwalają one również na zróżnicowanie *E. granulosus* i *E. multilocularis*.

GUZY ŁAGODNE WĄTROBY

Naczyniak

Naczyniaki występują w wątrobie u 5–20% zdrowej populacji, częściej u kobiet niż mężczyzn. W ponad połowie przypadków stwierdza się w wątrobie więcej niż jednego naczyniaka. Guzy te są zbudowane z poszerzonych naczyń zatokowych oddzielonych od siebie łącznotkankowymi przegrodami.

Mechanizmy powstawania tych guzów nie są znane, a ich wzrost jest raczej wynikiem poszerzania się niż proliferacji naczyń. Tylko 40% olbrzymich naczyniaków wątroby (> 4 cm) powoduje objawy, najczęściej dyskomfort nadbrzusza, uczucie wczesnej poposiłkowej sytości lub nudności. Samoistne krwawienie z naczyniaka należy do rzadkości, natomiast pourazowy krwotok z dużego naczyniaka leżącego blisko powierzchni wątroby, zwłaszcza w jej lewym płacie jest realnym zagrożeniem. Duży naczyniak bywa przyczyną bólu brzucha z gorączką (zawał, zakrzep) lub bardzo rzadko uogólnionej skazy krwotocznej spowodowanej zużyciem czynników krzepnięcia w przestrzeniach jamistych guza (zespół Kasabacha-Merrita). Naczyniaki mogą powiększać swoje rozmiary podczas ciąży lub stosowania leków antykoncepcyjnych. Olbrzymie naczyniaki mogą wymagać prewencyjnej resekcji przed zejściem w ciążę.

W badaniu ultrasonograficznym naczyniaki są zazwyczaj ogniskami o wzmożonej echogeniczności, jednak w wątrobie stłuszczeniowej mogą prezentować się jako zmiany izo- lub hipoechogeniczne. Rolę badań potwierdzających w przypadku nietypowego obrazu ultrasonograficznego lub nieklarownej sytuacji klinicznej spełniają badania kontrastowe, zwłaszcza MR. W badaniu tym naczyniak w sekwencji T2 jest ogniskiem o podwyższonym sygnale. W badaniach kontrastowych w tętniczej fazie typową cechą naczyniaka jest obwodowe wzmocnienie o charakterze guzkowym (nieciągłym), natomiast w fazie żylniej występuje dośrodkowe wypełnianie się guza kontrastem. Stopień wzmocnienia guza w fazie żylniej jest podobny do wzmocnienia naczyń układu wrotnego. W sytuacji braku dostępu do MR wartościową metodą rozpoznawania naczyniaków jest scyntygrafia z użyciem znakowanych krwinek czerwonych [14]. W przypadku guzów o średnicy powyżej 2,5 cm badanie to odznacza się 100-procentową swoistością diagnostyczną. Zmiany zwyrodnieniowe w obrębie naczyniaka (hialinizacja, zakrzep, zwapnienia) lub obecność przetok tętniczo-wrotnych mogą utrudniać interpretację radiologiczną [15].

OGNISKOWY ROZROST GUZKOWY

Ogniskowy rozrost guzkowy (FNH) jest guzem wątrobowokomórkowym, który powstaje w wyniku reakcji regeneracyjnej wątroby na lokalne zaburzenia przepływu krwi, spowodo-

wane nabytą lub wrodzoną malformacją naczyniową. Ogniskowy rozrost guzkowy występuje u około 1% populacji, 6–8 razy częściej u kobiet niż mężczyzn, a okresy pokwitania i ciąży sprzyjają wzrostowi guza. Jest on na ogół guzem bezobjawowym, dlatego najczęściej jest rozpoznawany przypadkowo. Dynamika wzrostowa FNH jest nieprzewidywalna, lecz guzy te nigdy nie ulegają zezłośliwieniu.

Ogniskowy rozrost guzkowy ma polycykliczne kontury i nie posiada torebki. W około połowie przypadków guz posiada szczelinową bliznę centralną, z której promieniście rozchodzą się pasma łącznotkankowe. W obrębie tych struktur stwierdza się duże naczynia odżywiające, naciek zapalny oraz rozplem drobnych przewodów żółciowych. W badaniach kontrastowych FNH silnie i jednorodnie wzmacnia się w fazie tętnicznej, pozostawiając niezakontrastowaną bliznę centralną. W fazie żylną guz częściowo wypłukuje się z kontrastu, stopniem wzmocnienia upodabniając się do reszty wątroby. W późnej fazie żylną dochodzi do zakontrastowania blizny centralnej [14]. Ogniskowy rozrost guzkowy bez blizny centralnej wymaga różnicowania z gruczolakiem wątroby, rakiem fibrolamelarnym oraz rakiem neuroendokrynnym. W odróżnieniu od FNH guzy złośliwe kontrastują się w sposób niejednorodny i „wypłukują” się z kontrastu w fazie żylną. Ponadto może towarzyszyć im powiększenie węzłów chłonnych, a w przypadku raka fibrolamelarnego często występują zwapnienia w guzie.

Obraz histopatologiczny FNH przypomina marskość wątroby. W guzie tym nie stwierdza się przestrzeni wrotnych, natomiast są obecne poliklonalne hepatocyty, które mogą wykazywać stłuszczenie, cechy uszkodzenia cholestatycznego oraz dyskretną atypię. W łącznotkankowej macierzy FNH znajdują się dystroficzne naczynia oraz makrofagi. Guz wzmacnia się w większym stopniu niż zdrowa wątroba kontrastami radiologicznymi wychwytywanymi przez hepatocyty i wydalanymi do żółci. Właściwość tę wykorzystano w badaniach scyntygraficznych z użyciem pochodnych kwasu N-imino-dwuoctowego (Tc99m-HIDA), a ostatnio w MR z kontrastami hepatobiliarnymi.

GRUCZOLAK WĄTROBY

Gruczolak wątrobowokomórkowy występuje prawie wyłącznie u kobiet zażywających leki antykoncepcyjne przez 5 i więcej lat i znacznie rzadziej u mężczyzn stosujących

steroidy anaboliczne. U tych ostatnich gruczolaki mogą występować w postaci mnogiej. Gruczolaki pojawiają się także u osób z cukrzycą, zwłaszcza genetycznie uwarunkowaną MODY-3, a także u pacjentów z galaktozemią, glikogenozą typu I i III oraz rodzinną polipowatością gruczolakową. Gruczolaki zwykle osiągają duże rozmiary, nie posiadają blizny centralnej i są często guzami otorbionymi. Małe gruczolaki mogą zanikać po odstawieniu leków antykoncepcyjnych. Gruczolakowatością wątroby określa się obecność ponad 10 gruczolaków, co zdarza się w około 20% przypadków występowania tego guza.

Gruczolak jest wytworem klonalnej proliferacji hepatocytów (łagodny nowotwór). Możliwe jest przekształcenie gruczolaka w HCC, a ryzyko to jest szacowane na około 5% i wydaje się być związane wyłącznie z gruczolakami o dużych rozmiarach. Ze względu na skłonność do martwicy i krwawień u 3/4 pacjentów guzy te są przyczyną dolegliwości bólowych. W przypadku powierzchniowo leżących guzów mogą one być źródłem krwotoku do jamy otrzewnej, którego ryzyko zwiększa się w okresie ciąży, porodu, a nawet menstruacji [16].

Duże gruczolaki są ogniskami niejednorodnymi z powodu zawartości tłuszczu i/lub wynaczynionej krwi. Jeśli krwawienie ma miejsce w części środkowej guza, to ogniskowa martwica może naśladować typową dla FNH centralną bliznę. Badanie ultrasonograficzne nie ma znaczenia diagnostycznego, a w konwencjonalnych badaniach kontrastowych odróżnienie małych gruczolaków od FNH bez blizny centralnej jest niemożliwe. W badaniu histopatologicznym widoczne są wyłącznie sznury hepatocytów o prawidłowych lub zmniejszonych rozmiarach, bez obecności przestrzeni wrotnych, żyłek środkowych i przewodów żółciowych [17]. Gruczolaka nie jest też łatwo odróżnić od wysoko zróżnicowanego HCC. Ostatnie badania wskazują, że gruczolaki są genetycznie niejednorodną grupą guzów wykazujących różnice w zakresie histogenezy, historii naturalnej, zjawisk molekularnych i obrazu histopatologicznego (patrz tab. 5).

RZADKIE GUZY ŁAGODNE WĄTROBY

Rzadko rozpoznawanymi zmianami ogniskowymi są gruczolaki przewodów żółciowych (cholangioma). Są one pojedynczymi guzkami o średnicy nieprzekraczającej 20 mm, które

Tabela 5. Charakterystyka podtypów gruczolaka wątrobowokomórkowego

Podtyp	Zapalny*	Z inaktywacją HNF1	Z aktywacją β -kateniny
Częstość	40–50%	30–50%	10–18%
Płeć	Głównie kobiety	Wyłącznie kobiety	Kobiety i mężczyźni
Kontekst kliniczny	Otyłość, alkoholizm, stłuszczenie wątroby, stężenie CRP, aktywność GGTP	Skłonność do mnogich gruczolaków Związek z cukrzycą MODY-3	Steroidy androgenowe Glikogenoza I i III Zwiększone ryzyko transformacji do HCC
Mutacja genu (białko)	IL6ST lub STAT3 (gp130, IL-6)	TCF1 (HNF1)	CTNNB1 (β -katenina)
Badania obrazowe	Wzmocnienie kontrastowe w fazie tętniczej i żylniej Zwiększony sygnał w sekwencji T2 MR (poszerzone naczynia zatokowe)	Wzmocnienie kontrastowe tylko w fazie tętniczej	Wzmocnienie kontrastowe w fazie tętniczej, zjawisko <i>wash-out</i> w fazie żylniej

IV typ jest postacią niesklasyfikowaną

* W obrazie histopatologicznym nacieki zapalne, poszerzone naczynia zatokowe oraz dystroficzne naczynia. Nie stwierdza się włóknienia

znajdują się pod torebką wątroby. Guzki te nie posiadają znaczenia klinicznego. Z racji białawej barwy bywają mylone z przerzutami raka do wątroby podczas laparoskopii lub laparotomii wykonywanej z innego powodu.

Łagodnymi guzami mezenchymalnymi wątroby są tłuszczaki, mięśniako-tłuszczaki, mięśniako-naczynio-tłuszczaki, guzki wywodzące się z neuronalnych osłonek Schwanna (*schwannoma*), nerwiako-włókniaki i chrzęstniaki.

Zapalny guz rzekomy (inflammatory pseudotumor) jest chorobą łagodną naśladującą nowotwór złośliwy. Guz ten występuje najczęściej u kobiet w średnim wieku, cierpiących na chorobę autoimmunologiczną, nowotworową lub zapalną (np. chorobę Crohna). Objawami guza są gorączka, spadek masy ciała, leukocytoza i zwiększone opadanie krwinek. Badania obrazowe nie mają znaczenia diagnostycznego. O rozpoznaniu decyduje FNCB, w której jest widoczny polimorficzny nacieki zapalny z obecnością komórek o morfologii miofibroblastów. Rozpoznanie jest klinicznie istotne, bowiem zapalne guzy rzekome nie wymagają leczenia resekcyjnego, ulegając regresji w wyniku leczenia zachowawczego choroby podstawowej.

PIERWOTNE NOWOTWORY ZŁOŚLIWE WĄTROBY

Rak wątrobowokomórkowy

W Europie około 80% raków wątrobowokomórkowych występuje w wątrobie marskiej.

Ze względu na brak typowych objawów klinicznych oraz współistnienie marskości wątroby rozpoznanie HCC jest zwykle spóźnione w odniesieniu do możliwości terapeutycznych. Czynniki związane z złym rokowaniem są duży rozmiar guza, naciekanie naczyń, zły stan odżywienia i przerzuty do węzłów chłonnych [18]. W momencie rozpoznania HCC u 10–20% pacjentów wykrywa się również pozawątrobowe ogniska raka. Należy jednak zauważyć, że powiększenie okołowątrobowych węzłów chłonnych nie jest dowodem rozsiewu, bowiem w marskości wątroby bez HCC często obserwuje się powiększenie przywnekowych i okołokawalnych węzłów. Bóle kostne wskazują na przerzuty raka do kości.

Pierwotny rak wątroby należy podejrzewać w przypadku nieoczekiwanego pojawienia się objawów dekompensacji marskości wątroby (encefalopatia, żółtaczka, wodobrzusze), krwawienia z żyłaków przełyku lub gorączki. Powyższe powikłania mogą być wynikiem wrastania guza do światła żyły wrotnej lub żył wątrobowych, a także rozwoju tętniczo-żylnych spięć naczyniowych wewnątrz guza (szmer naczyniowy!). Przyczyną żółtaczki bywa naciekanie dużych przewodów żółciowych lub hemobilia. Ból świadczy najczęściej o krwawieniu do wnętrza guza, a nagły spadek ciśnienia tętniczego krwi wskazuje na krwawienie do jamy otrzewnej z brzeźnie położonego HCC (krwiste wodobrzusze). W rzadkich przypadkach HCC uwalnia peptydy, które

mogą być źródłem zespołów paraneoplastycznych. Należą do nich objawowe hipoglikemie, erytrocytoza, hiperkalcemia oraz wodnista biegunka [1]. Opisano wiele zmian dermatologicznych w przebiegu HCC (zapalenie skórno-mięśniowe, pęcherzyca liściasta, rogowacenie słoneczne, porfirie skórna późna).

Program nadzoru USG, którym obejmuje się chorych z rozpoznaną marskością wątroby pozwala na rozpoznawanie wczesnych postaci HCC. W badaniu ultrasonograficznym HCC o średnicy 1–2 cm jest zwykle jednorodną zmianą o obniżonej echogeniczności, czasem jednak może naśladować naczyniaka z powodu zawartości tłuszczu w komórkach rakowych. Jeśli średnica HCC przekracza 3 cm, to staje się zmianą niejednorodną (wzór mozaikowy) z powodu włóknienia i ogniskowej martwicy. Wokół dużych guzów pojawia się często wianuszek ognisk satelitarnych. Czułość diagnostyczna USG zależy od rozmiarów HCC i na ogół nieznacznie przekracza 60%. Lepszą czułość diagnostyczną posiada TK, a zwłaszcza MR. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET, positron emission tomography) z użyciem fluorodeoksyglukozy nie ma zastosowania w diagnostyce wczesnych postaci HCC, badanie to może być jednak przydatne w poszukiwaniu pozawątrobowych ognisk HCC [19]. Szczególne problemy diagnostyczne sprawiają guzy, wykazujące wzrost naciekający lub rosnące egzofitycznie poza wątrobę.

Typowymi cechami HCC w badaniach kontrastowych jest silniejsze wzmocnienie guza niż marskiej wątroby w fazie tętnicznej (struktura hiperwaskularna) oraz wypłukiwanie kontrastu w późnej fazie żyłnej. Współistnienie obydwu cech posiada ponad 95-procentową zdolność predykcijną HCC. Wysoko zróżnicowany HCC może wypłukiwać się powoli z kontrastu, stąd zaleca się wykonywanie skanów jeszcze po 3–5 minutach od podania środka kontrastowego [20]. U chorych z zakrzepicą żyły wrotnej z racji arterializacji całej wątroby i szczątkowego ukrwienia wrotnego HCC może być trudny do uwidocznienia.

Czułość diagnostyczna alfa-fetoproteiny (AFP) tylko nieznacznie przekracza 60%. Wynika to z faktu, iż u chorych z HCC o średnicy poniżej 2 cm stężenie AFP we krwi jest w około 20% przypadków prawidłowe [21]. Swoistość tego badania jest również ograniczona, gdyż źródłem podwyższonego stężenia AFP może być regenerująca wątroba w przebiegu ostrego lub przewlekłego jej uszkodzenia, rak germinalny jąder, niewydolność nerek, a znacznie rzadziej gruczolakoraki

płuca, przewodu pokarmowego lub jajnika (*hepatoid cancers*). Wraz ze zwiększaniem diagnostycznej „wartości odcięcia” stężenia AFP zmniejsza się czułość i zwiększa swoistość wykrywania HCC. Stężenie AFP powyżej 500 ng/ml u chorego z marskością wątroby jest równoznaczne z rozpoznaniem HCC i nie wymaga badań potwierdzających (po wykluczeniu raka germinального jądra). Zmiany podejrzane o HCC, lecz nieposiadające w badaniach kontrastowych cech charakterystycznych dla tego guza wymagają wykonania celowanej biopsji, pod warunkiem, że wynik histopatologiczny posiada istotne znaczenie dla decyzji terapeutycznej. W przypadku guzów o średnicy 1–2 cm wykonuje się dwa kontrastowe badania obrazowe, a w przypadku guzków o średnicy poniżej 1 cm intensyfikuje się nadzór ultrasonograficzny (co 3 miesiące przez 2 lata).

RAK GRUCZOŁOWY PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH

Obwodowy rak dróg żółciowych jest rakiem gruczolowym wywodzącym się z nabłonka śródwątrobowych przewodów żółciowych. To drugi pod względem częstości pierwotny nowotwór złośliwy wątroby (10–20% guzów złośliwych). Guz zwykle występuje po 50. roku życia, a jeśli pojawia się u młodszych osób, to najczęściej na podłożu stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Innymi czynnikami ryzyka CCA są marskość wątroby, choroba Caroliego oraz choroby pasożytnicze przewodów żółciowych.

Stężenie surowicze antygenu CA19-9 powyżej 100 ng/ml posiada 89% czułość i 86% swoistość diagnostyczną [1]. W badaniu ultrasonograficznym CCA jest strukturą hipoechogeniczną, a w badaniach kontrastowych guzem dość dobrze unaczynionym, wzmacniającym się w późnej fazie badania. Obwodowy guz nie powoduje poszerzenia przewodów żółciowych. Badanie cytologiczne ujawnia obecność atypowych komórek nabłonkowych, które wykazują obecność cytokeratyny 7 i 19 oraz brak cytokeratyny 20.

RZADKIE PIERWOTNE NOWOTWORY WĄTROBY

Chłoniaki mogą zajmować wątrobę w postaci rozlanej lub ogniskowej. Wtórne nacieczenie wątroby jest częstym zjawiskiem w późnych postaciach choroby Hodgkina, natomiast pierwotny chłoniak wątroby jest bardzo rzadką chorobą, stanowiącą mniej niż

1% chłoniaków pozawęzłowych. W 40–60% przypadków stwierdza się infekcję wirusową HCV lub Epsteina-Barr. Choroba występuje dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet, a średni wiek jej występowania wynosi 50 lat. Pacjenci skarżą się na dyskomfort w nadbrzuszu i ogólne osłabienie. W badaniach laboratoryjnych dominuje cholestaza. Rokowanie w pierwotnym chłoniaku wątroby jest złe. W badaniach obrazowych chłoniak może przybierać postać jednoogniskową lub wieloogniskową, naśladując wątrobę przerzutową.

Guzy neuroendokryne występujące w wątrobie są najczęściej przerzutami raka zlokalizowanego w jelicie cienkim lub trzustce. Pierwotny guz neuroendokryny wątroby występuje bardzo rzadko. O rozpoznaniu decyduje zwiększone stężenie we krwi chromograniny A i/lub beta-gonadotropiny kosmówkowej oraz obraz histopatologiczny materiału uzyskanego z FNCB. Należy pamiętać, że stężenie chromograniny A może być podwyższone u chorych stosujących przewlekłe inhibitory pompy protonowej lub cierpiących na zanikowe zapalenie błony śluzowej trzonu żołądka.

Wątroba może być siedliskiem dwóch złośliwych guzów naczyniowych. Pierwszym z nich jest śródbłoniak nabłonkowatokomórkowy — nowotwór o małej lub średniej złośliwości. Ryzyko wystąpienia tego guza rośnie u osób ekspozowanych na działanie związków poliwinylowych oraz u kobiet stosujących antykoncepcję. Objawami choroby są powiększenie wątroby, ból w prawym nadbrzuszu oraz stany gorączkowe. Guz zwykle nie powoduje istotnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. O rozpoznaniu decyduje biopsja z dodatnimi wynikami badań immunohistochemicznych w kierunku obecności antygenów CD34 i CD31 oraz czynnika VIII. Rokowanie jest zwykle dobre, pod warunkiem wczesnej resekcji lub transplantacji wątroby [22]. Drugi nowotwór naczyniowy to mięsak naczyniowy (*angiosarcoma*), który etiologicznie jest związany z chlorkiem winylu lub związkami arsenu. Guz ten stanowi zaledwie około 2% wszystkich nowotworów pierwotnych wątroby i występuje głównie u mężczyzn po 50. roku życia. Wykazuje on dynamiczny wzrost, zajmując zwykle obydwa płaty wątroby. W badaniach obrazowych mięsak naczyniowy nie ma charakterystycznych cech, a w badaniu histopatologicznym stwierdza się nieprawidłowe struktury naczyniowe z występującymi wzdłuż sinusoidów atypo-

wymi, wrzecionowatymi komórkami o dużej aktywności mitotycznej. Guz nie poddaje się chemioterapii ani radioterapii. Nie ma obecnie metody leczenia poprawiającego przeżywalność pacjentów z tym guzem [22]. Rzadko występujące złośliwe nowotwory mezenchymalne wątroby są w badaniach obrazowych guzami dobrze unaczynionymi o morfologii guzów torbielowato-litych. Objawami klinicznymi jest spadek masy ciała, epizody hipoglikemiczne i stany gorączkowe. U chorych z włókniakomięsakiem stwierdza się we krwi zwiększone stężenie IGF-2 (*insulin-like growth factor*). W wyselekcjonowanych przypadkach możliwe jest przeprowadzenie transplantacji wątroby. Niezróżnicowany mięsak dróg żółciowych występuje głównie u dzieci.

RAK PRZERZUTOWY

Wątroba jest częstym miejscem przerzutowania nowotworów złośliwych rozwijających się w obrębie narządów jamy brzusznej lub poza nią. Przerzuty dotyczą najczęściej raka gruczołowego przewodu pokarmowego, trzustki lub dróg żółciowych. Rzadziej są nimi ogniska raka neuroendokrynnego, piersi, płuc, nerki, tarczycy, czerniaka lub nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*). Ogniska przerzutowe są zwykle mnogie, posiadają różne rozmiary i pojawiają się w obydwu płatach wątroby. Tylko w 20% przypadków rak przerzutowy ma postać pojedynczej zmiany ogniskowej [1]. W badaniu ultrasonograficznym rak przerzutowy prezentuje się, jako ognisko hipo- lub hiperechogeniczne z echoujemną otoczką (obraz „byczego oka”). Zmiany ulegające martwicy centralnej mogą naśladować torbiele. Należy jednak zaznaczyć, że konwencjonalne badanie ultrasonograficzne może nie wykryć ognisk przerzutowych w wątrobie (np. przerzuty czerniaka siatkówki) lub wyłącznie ujawniać pośrednie cechy nacieczenia wątroby tkanką nowotworową jak hepatomegalia, strukturalna niejednorodność, lub deformacja konturu wątrobowego. Jedyną cechą obecności przerzutów raka drobnokomórkowego płuc mogą być powiększenie wątroby i „zespół cholestatyczny”.

W badaniach kontrastowych przerzuty są ogniskami słabo lub bogato unaczynionymi w fazie tętnicznej (np. rak neuroendokryny, rak jasnokomórkowy nerki, kosmówczak), jednak w fazie żylniej stają się zmianami słabo kontrastującymi się w porównaniu do zdrowego

mięszu wątrobowego. Przyczyną szybkiego wypłukiwania kontrastu z ognisk metastatycz-

nych jest patologiczne unaczynienie z obecnością spięć tętniczo-żylnych.

1. Assy N., Nasser G., Djibre A. i wsp. Characteristics of common solid liver lesions and recommendations for diagnostic workup. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 3217–3227.
2. Sharma P., Saini S.D., Kuhn L.B. i wsp. Knowledge of hepatocellular carcinoma screening guidelines and clinical practices among gastroenterologists. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 569–577.
3. Chung J.H., Cho K.J., Choi D.W., Lee B.H., Chi J.G. Solid mesenchymal hamartoma of the liver in adult. *J. Korean Med. Sci.* 1999; 14: 335–337.
4. Goodwin M.D., Dobson J.E., Sirlin C.B., Lim B.G., Stella D.L. Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents. *Radiographics* 2011; 31: 1547–1568.
5. Edoute Y., Malberger E., Tibon-Fishe O., Assy N. Non-imaging-guided fine-needle aspiration of liver lesions: a retrospective study of 279 patients. *World J. Gastroenterol.* 1999; 5: 98–102.
6. Stewart C.J., Coldewey J., Stewart I.S. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 93–97.
7. Arnold H.L., Harrison S.A. New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2569–2582.
8. Hartleb M. Wielka Interna. Gastroenterologia. Część I. Łagodne guzy wątroby. 613-625. Wyd. Medical Tribune Polska, 2010.
9. Guettier C. Intrahepatic biliary cystic lesions. *Ann Pathol.* 2010; 30: 448–454.
10. Gordon F.D. Ascites. *Clin. Liver Dis.* 2012; 16: 285–299.
11. Mathieu D., Vasile N., Fagniez P.L., Segui S., Grably D., Lardé D. Dynamic CT features of hepatic abscesses. *Radiology.* 1985; 154: 749–752.
12. Minagawa N., Sato N., Mori Y. i wsp. A comparison between intraductal papillary neoplasms of the biliary tract (BT-IPMNs) and intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (P-IPMNs) reveals distinct clinical manifestations and outcomes. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2013; 39: 554–558.
13. Nahorski W.L., Knap J.P., Pawłowski Z.S. i wsp. Human alveolar echinococcosis in Poland: 1990-2011. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7: e1986. doi: 10.1371/journal.pntd.0001986.
14. Semelka R.C., Martin D.R., Balci N.C. Focal lesions in normal liver. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20: 1478–1487.
15. Vilgrain V., Boulos L., Vullierme M.P. i wsp. Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation. *Radiographics* 2000; 20: 379–397.
16. van Aalten S.M., de Man R.A., IJzermans J.N., Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br. J. Surg.* 2012; 99: 911–916.
17. Bioulac-Sage P., Sempoux C., Possenti L. i wsp. Pathological diagnosis of hepatocellular adenoma according to the clinical context. *Int. J. Hepatol.* 2013; 253261. doi: 10.1155/2013/253261.
18. Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2010; 30: 52–60.
19. Lee J.M., Yoon J.H., Kim K.W. Diagnosis of hepatocellular carcinoma: newer radiological tools. *Semin. Oncol.* 2012; 39: 399–409.
20. Saar B., Kellner-Weldon F. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2008; 28: 189–199.
21. Bertino G., Ardiri A., Malaguarnera M. i wsp. Hepatocellular carcinoma serum markers. *Semin. Oncol.* 2012; 39: 410–433.
22. Bioulac-Sage P., Laumonier H., Laurent C. i wsp. Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28: 302–314.

Piśmiennictwo